

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 935 967 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

18.08.1999 Patentblatt 1999/33

(51) Int. Cl. 6: A61M 1/28, A61J 1/05,

A61K 9/08

(21) Anmeldenummer: 98119299.0

(22) Anmeldetag: 13.10.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 31.10.1997 DE 19748290

(71) Anmelder:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
61350 Bad Homburg v.d.H. (DE)

(72) Erfinder: Knerr, Thomas, Dr.

66606 St. Wendel (DE)

(74) Vertreter:

Laufhütte, Dieter, Dr.-Ing. et al
Lorenz-Seidler-Gossel
Widenmayerstrasse 23
80538 München (DE)

(54) Lösung für die Peritonealdialyse

(57) Die Erfindung betrifft eine Lösung für die Peritonealdialyse oder zur Infusion und besteht aus zwei Einzellösungen, die nach einer Hitzesterilisation zusammengeführt und verabreicht werden, wobei die erste Einzellösung Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und Glucose in osmotisch wirksamer Konzentration enthält, und wobei die zweite Einzellösung Bicarbonat und eine schwache Säure mit $pka < 5$ enthält. Um eine biokompatible Lösung insbesondere für die Verwendung als Peritonealdialyselösung an die Hand zu geben, wird die erste Einzellösung mit einer physiologisch verträglichen Säure auf einen pH-Wert unter 3,2 angesäuert. Die zweite Einzellösung enthält Bicarbonat nur in einem Anteil, der 10 mmol/l nicht überschreitet.

den Bicarbonatgehalt so gering zu halten, besteht der Hauptpuffer aus einem Salz einer physiologischen schwachen Säure, vorzugsweise Lactat, dessen Pufferschwäche in diesem kombinierten Puffer von dem Bicarbonat lediglich gestützt wird. Während Lactat und Bicarbonat in einer Beutelkammer gelagert werden können, können Glucose und die Elektrolyte - und mit den Elektrolyten zusammen das Calciumion - in einer zweiten Kammer auf einen pH unter 3,2 angesäuert und sterilisiert werden. Nach der Sterilisation können die Inhalte beider Kammern vereinigt, gemischt und dem Patienten verabreicht werden.

[0011] Die erfindungsgemäße Lösung weist einen verträglichen pH-Wert und weniger Glucoseabbauprodukte auf. Dadurch erreicht sie eine hohe Biokompatibilität. Besonders vorteilhaft ist, daß mit der erfindungsgemäßen Lösung aufgrund der Verringerung des Glucoseabbaus auch die Einlaufschmerzen bei Dialysepatienten vermieden werden können.

[0012] Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen 2 bis 11.

[0013] Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform weist die erste Einzellösung, die die Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und die Glucose enthält, einen pH-Wert von 2,8 bis 3,2, vorzugsweise einen pH-Wert von 3, auf. Durch die Ansäuerung dieser Einzellösung, die die Glucose enthält, wird eine deutliche Reduktion des Glucoseabbaus bei der Sterilisation erhalten. In der zweiten Einzellösung, die Bicarbonat und das Salz einer schwachen Säure stellt sich, gehört ein pH-Wert von 8 bis 8,5. Bei Mischung der Einzellösungen im Verhältnis von 1 zu 1 ergibt sich bei der fertigen Lösung ein pH-Wert von 7,2 bis 7,4.

[0014] In der ersten Einzellösung können neben Calciumionen und Glucose als weitere Elektrolyten Natriumionen, Magnesiumionen, H⁺-Überschüsse und Chloridionen enthalten sein. In der zweiten Einzellösung können neben Natriumionen und Lactationen Hydrogencarbonationen enthalten sein.

[0015] Vorteilhaft ist die physiologisch verträgliche Säure zur Ansäuerung auf einen pH-Wert unter 3,2 Salzsäure.

[0016] Eine besonders verträgliche Aufteilung der Lösung auf die zwei Einzellösungen ergibt sich wie folgt:

1. Einzellösung:

[0017]

Natrium [mmol/l]	180-200, vorzugsweise 193
Calcium [mmol/l]	2-4, vorzugsweise 2,5 oder 3,5
Magnesium [mmol/l]	0,8-1,2, vorzugsweise 1,0
H ⁺ -Überschuß [mmol/l]	0,9-1,1, vorzugsweise 1,0
Chlorid [mmol/l]	197-210, vorzugsweise 203
Glucose [mmol/l]	100-500, vorzugsweise 166,5, 252 oder 472

2. Einzellösung:

[0018]

5	Natrium [mmol/l]	70-80, vorzugsweise 75
	Lactat [mmol/l]	65-75, vorzugsweise 70
	Hydrogencarbonat [mmol/l]	4-6, vorzugsweise 5,0.

[0019] Ein besonders gutes Handling der beiden Lösungen ergibt sich bei Verwendung eines Doppelkammerbeutels, der beispielsweise aus einem üblichen Polyolefin bestehen kann nach Anspruch 11. Demnach besteht dieser Kunststoffbeutel aus einer ersten Kammer für die erste Lösung und einer zweiten Kammer für die zweite Lösung, die benachbart zueinander angeordnet sind, wobei beide Kammern durch eine Schweißnaht voneinander abgetrennt sind, die derart dimensioniert ist, daß sie sich bei Druck auf eine der flüssigkeitsgefüllten Kammern öffnet, so daß der Inhalt der beiden Kammern miteinander vermischtbar ist.

[0020] Grundsätzlich waren zwar bereits Doppelkammerbeutel im Stand der Technik bekannt. Diese besaßen aber als trennendes Teil zwischen den beiden Kammern jeweils ein Spritzgußteil, das durch Abbrechen geöffnet wurde. In der Regel sind hier aber dann nur Durchflußöffnungen von weniger als 10 mm geöffnet worden. Da nun zum Mischen der Lösungen, eine Lösung von der einen Kammer in die andere und wieder zurück gedrückt werden muß, ergab sich eine zeitaufwendige Mischprozedur, die die Akzeptanz des Doppelkammerbeutels bei dem Patienten herabsetzte. Diese Nachteile sind durch den neuen Doppelkammerbeutel ausgeräumt worden.

[0021] Im folgenden wird ein Beispiel für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Lösung gegeben:

[0022] Zur Herstellung der ersten Einzellösung werden in 973 ml Wasser für Injektionszwecke 11,279 g Natriumchlorid, 0,5145 Calciumchlorid x 2H₂O, 0,2033 g Magnesiumchlorid x 6H₂O, 33 g Glucose Monohydrat für Injektionszwecke und 0,130 ml 25%ige Salzsäure unter Rühren in Lösung gebracht. Eine notwendige Korrektur des pH-Wertes kann durch Hinzufügen bzw. Weglassen von 25%iger Salzsäure oder Natriumhydroxid erfolgen. Die so exakt auf den gewünschten pH-Wert eingestellte Lösung wird durch Membranvorfilter und anschließend durch Membransterilfilter in einen Kühltank filtriert. Nach Ansatzkontrolle und Freigabe der Lösung wird diese in einen Doppelkammermehrschichtfolienbeutel gefüllt und mit Konnektoren verschlossen. Der trockene Beutel wird anschließend in einen Umbeutel umverpackt und dann hitzesterilisiert bei 121 °C.

[0023] Bei der zweiten Einzellösung wird in 986 ml Wasser für Injektionszwecke, das auf 12 bis 14°C gekühlt wird 15,69 g Natriumlactat als 50%ige Lösung und 0,420 g Natriumhydrogencarbonat unter langsamem Rühren gelöst. Die Temperatur der Lösung soll während der Ansatz- und Lagerzeit 20°C nicht über-

(19)



Europäisches Patentamt

Europäischer Patentamt

Office européen des brevets

(11)



EP 0 935 967 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
15.11.2000 Patentblatt 2000/46

(51) Int. Cl.⁷: **A61M 1/28**, A61J 1/05,
A61K 9/08, A61K 33/10,
A61K 33/06, A61K 31/70
// (A61K33/06, 31:70)

(43) Veröffentlichungstag A2:
18.08.1999 Patentblatt 1999/33

(21) Anmeldenummer: 98119299.0

(22) Anmeldetag: 13.10.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 31.10.1997 DE 19748290

(71) Anmelder:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
61350 Bad Homburg v.d.H. (DE)

(72) Erfinder: Knerr, Thomas, Dr.
66606 St. Wendel (DE)

(74) Vertreter:
Laufhütte, Dieter, Dr.-Ing. et al
Lorenz-Seidler-Gosse
Widenmayerstrasse 23
80538 München (DE)

(54) Lösung für die Peritonealdialyse

(57) Die Erfindung betrifft eine Lösung für die Peritonealdialyse oder zur Infusion und besteht aus zwei Einzellösungen, die nach einer Hitzesterilisation zusammengeführt und verabreicht werden, wobei die erste Einzellösung Calciumionen, weitere Elektrolytsalze und Glucose in osmotisch wirksamer Konzentration enthält, und wobei die zweite Einzellösung Bicarbonat und eine schwache Säure mit $pka < 5$ enthält. Um eine biokompatible Lösung insbesondere für die Verwendung als Peritonealdialyselösung an die Hand zu geben, wird die erste Einzellösung mit einer physiologisch verträglichen Säure auf einen pH-Wert unter 3,2 angesäuert. Die zweite Einzellösung enthält Bicarbonat nur in einem Anteil, der 10 mmol/l nicht überschreitet.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 11 9299

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

21-09-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0399549	A	28-11-1990		DE 3917251 A AU 633917 B AU 5581390 A BR 9002474 A CA 2017531 A DE 59003505 D ES 2047757 T JP 2781447 B JP 3103265 A KR 163425 B US 5211643 A		29-11-1990 11-02-1993 29-11-1990 13-08-1991 26-11-1990 23-12-1993 01-03-1994 30-07-1998 30-04-1991 16-11-1998 18-05-1993
WO 9601118	A	18-01-1996		AU 701724 B AU 2655195 A BR 9506021 A CA 2169451 A CN 1131393 A EP 0716607 A TR 960008 A		04-02-1999 25-01-1996 14-10-1997 18-01-1996 18-09-1996 19-06-1996 21-06-1996
WO 9108008	A	13-06-1991		US 5092838 A AU 638527 B AU 6965491 A BR 9007084 A CA 2045610 A,C DE 69029388 D DE 69029388 T DK 456806 T EP 0456806 A ES 2097802 T JP 3034303 B JP 4505119 T KR 145289 B		03-03-1992 01-07-1993 26-06-1991 24-12-1991 31-05-1991 23-01-1997 10-07-1997 30-12-1996 21-11-1991 16-04-1997 17-04-2000 10-09-1992 15-07-1998
WO 9309820	A	27-05-1993		DE 69230473 D DE 69230473 T EP 0668785 A EP 0951915 A ES 2139608 T JP 7500992 T US 5536469 A		27-01-2000 04-05-2000 30-08-1995 27-10-1999 16-02-2000 02-02-1995 16-07-1996
JP 09087182	A	31-03-1997		KEINE		
WO 9706810	A	27-02-1997		CA 2155910 A AU 697288 B		12-02-1997 01-10-1998

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82